

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 02080937 A

(43) Date of publication of application: 22 . 03 . 90

(51) Int. Cl.

G01N 15/14  
G01N 15/12

(21) Application number: 63232462

(22) Date of filing: 19 . 09 . 88

(71) Applicant: HITACHI LTD

(72) Inventor:  
MIYAKE AKIRA  
OKI HIROSHI  
YAMAZAKI ISAO  
KANEKO NORIO  
HORIUCHI HIDEYUKI  
SAKURABA SHINICHI  
YASUDA KAORI

(54) FLOW CELL DEVICE

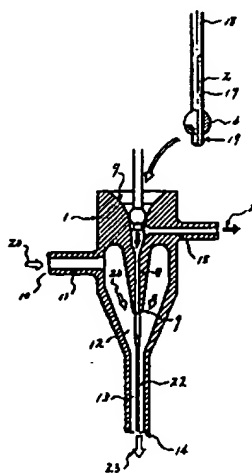
measuring time per one sample is shortened as a whole.

(57) Abstract:

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio

PURPOSE: To shorten a measuring time by providing a sample flow passage equipped with a required sheath fluid flow passage and a discharge flow passage to a flow cell chamber while driving and moving the sample solution probe connected to a pump in a predetermined manner.

CONSTITUTION: A part of the sheath fluid flowing through a sheath fluid flow passage formed from a contraction part 10 and a discharge port 14 flows out through the discharge piping 15 provided in a sample flow passage and forming the discharge passage connected to a valve to wash the sample flow passage. Subsequently, the probe 2 connected to a pump 5 and equipped with a rubber sphere 6 sucking a sample is driven so as to be moved downwardly to press the sphere 6. A required amount of the sample is supplied to the discharge port 14 through the nozzle 9 and capillary tube 13 of the sample flow passage and the residual sample is discharged through the piping 15 to further wash the probe 2 or flow passage in the same way. By this automatic washing in succession to the replenishment of the sample, a



*downs  
side tube  
for cleaning*

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-80937

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)3月22日

G 01 N 15/14  
15/12

A 7005-2G  
B 7005-2G

審査請求 未請求 請求項の数 15 (全12頁)

⑮ 発明の名称 フローセル装置

⑯ 特 願 昭63-232462

⑰ 出 願 昭63(1988)9月19日

⑱ 発 明 者 三 宅 亮 茨城県土浦市神立町502番地 株式会社日立製作所機械研究所内

⑲ 発 明 者 大 木 博 茨城県土浦市神立町502番地 株式会社日立製作所機械研究所内

⑳ 発 明 者 山 崎 功 夫 茨城県土浦市神立町502番地 株式会社日立製作所機械研究所内

㉑ 発 明 者 金 子 紀 夫 茨城県勝田市市毛882番地 株式会社日立製作所那珂工場内

㉒ 出 願 人 株式会社日立製作所 東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地

㉓ 代 理 人 弁理士 小川 勝男 外1名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

フローセル装置

2. 特許請求の範囲

1. シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ順流された第一の流路サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバと、前記シース流体を供給するシース流体供給手段と、前記サンプル流体を供給するサンプル流体供給手段とからなるフローセル装置において、前記サンプル供給手段は、サンプル流体を蓄積する蓄積手段と、該蓄積手段から吸引されたサンプル流体を前記フローセルチャンバに移動させるブローブと、該ブローブを前記蓄積手段と前記フローセルチャンバとの間を移動させるブローブ駆動手段と、前記ブローブにサンプル流体を吸引し、前記ブローブからサンプル流体を吐出させる流体吸引

吐出手段とを有することを特徴とするフローセル装置。

2. 請求項1記載のフローセル装置において、前記ブローブに残留したサンプル流体を洗浄する手段を設けたことを特徴とするフローセル装置。
3. 請求項1記載のフローセル装置において、前記吸引吐出手段はサンプル流体を定速で吸引または吐出することを特徴とするフローセル装置。
4. 請求項1記載のフローセル装置において、前記第二の入口の形状はテーパ形状またはベルマウス形状であることを特徴とするフローセル装置。
5. 請求項4記載のフローセル装置において、前記ブローブの一部に弾性変形する臂部材を設けたことを特徴とするフローセル装置。
6. 請求項1記載のフローセル装置において、前記第二の入口部に弾性変形する流路を形成したことを特徴とするフローセル装置。
7. 請求項1記載のフローセル装置において、前記フローセルチャンバの側面からサンプル流体

- を供給し、前記第一の流路内のサンプル流体の排出口を鉛直上方に設けたことを特徴とするフローセル装置。
8. 請求項1記載のフローセル装置において、前記プローブの先端に外側あるいは内側に丸めたチューブを取付け、前記フローセルチャンバ内にサンプル流体を供給するときに前記チューブと前記第二の流路とを接するようにしたことを特徴とするフローセル装置。
9. 請求項1記載のフローセル装置において、前記フローセルチャンバ内のサンプル流体を供給する入口を負圧とする負圧吸引手段を前記第一の流路の後端に設けたことを特徴とするフローセル装置。
10. シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ細流された第一の流路サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバと、前記シース流体を供給するシース流体供給手段と、前記サンプル流体を供給するサンプル流体供給手段と、サンプル流体を蓄積する蓄積手段と、該蓄積手段から吸引されたサンプル流体を前記フローセルチャンバに移動させる第一のプローブと、複数の前記蓄積手段を有する反応テーブルと、複数の試薬が蓄積されている試薬ディスクと、該試薬ディスクから検体の入った蓄積手段に試薬を供給する第二のプローブと、前記第二の流路内を流れるサンプル流体に光を照射して検体からの散乱光または発光を計測する細胞計測手段とを備えたことを特徴とする生体細胞分析装置。
11. シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ細流された第一の流路サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバと、吸引したサンプル流体を前記フローセルチャンバに移動させる第一のプローブと、吸引したシース流体を前記フローセルチャンバに移動させる第二のプローブとを備えたことを特徴とするフローセル装置。
12. シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ細流された第一の流路と、サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバと、前記シース流体を供給するシース流体供給手段と、前記サンプル流体を供給するサンプル流体供給手段と、サンプル流体を蓄積する蓄積手段と、該蓄積手段から吸引されたサンプル流体を前記フローセルチャンバに移動させる第一のプローブと、複数の前記蓄積手段を有する反応テーブルと、複数の試薬が蓄積されている試薬ディスクと、該試薬ディスクから検体の入った蓄積手段に試薬を供給する第二のプローブと、前記第二の流路内を流れるサンプル流体に光を照射して検体からの散乱光または発光を計測する細胞計測手段とを備えたことを特徴とする生体細胞分析装置。
13. 請求項12記載の生体細胞分析装置において、サンプル流体を前記フローセルチャンバに供給した後に前記蓄積手段を洗浄する洗浄手段を設けたことを特徴とする生体細胞分析装置。
14. シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ細流された第一の流路と、サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバにおいて、前記第二の流路はサンプル流体の一部を排出する排出路を有することを特徴とするフローセルチャンバ。
15. シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ細流された第一の流路と、サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバにおいて、前記第二の入口に弾性変形する流路を形成したことを特徴とするフローセルチャンバ。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、粒子を含む流体が毛細管流路中を流され、光がそれに照射され、粒子からの散乱光強度及び／又は蛍光に基づいて粒子分析が行われる光学式粒子分析機用フローセル装置に関し、さらに光学式細胞分析装置に関する。

## 〔従来の技術〕

生体細胞分析装置のひとつとして血球分類装置が上げられる。この種の装置としては例えば特開昭60-97241号公報に記載されているものがある。この装置は、全血を定量採取した後、定量希釈を行なつて所定のサンプル液としそれをフローセルへ送つて一定液中の赤血球数を測定する赤血球測定系と、上と異なる希釈倍率で定量希釈を行つたサンプル液に溶血剤、あるいは染色剤等を混合して同じくフローセルで一定液中の白血球数およびそのサブポプュレーションの測定を行う白血球測定系より成る。従来の装置では、上で述べたいわゆる前処理過程にチューブで連結された前処理系の中をサンプル液が送られていく過程で行なわれるようになっていた。したがってひとつの検体を赤血球測定系と白血球測定系に振り分け、効率良く、各々の前処理を行うために、定量採取弁や、数多くの電磁弁やポンプが複雑なチュービングによつて結合されている。

## 〔発明が解決しようとする課題〕

次の検体がこの希釈専用槽へ導入されて希釈処理される。同時に次の槽では先の検体が溶血処理されている。すなわち、この前後の検体は、相互汚染を防ぐために最低限ひとつの処理とずらして、次々に検体処理を行う。検体処理数は単位時間に測定できる検体数を言い、これを増やすには、ひとつの検体の処理時間を短くする必要があるが、上記従来の技術ではある処理時間上に詰めることはできない。

本発明の目的はひとつの検体の計測に必要な時間を短縮できるフローセル装置を提供することにある。

また、本発明の他の目的は、検体処理数と大幅に向上せしめる生体細胞分析装置を提供することにある。

さらに、本発明の他の目的は、検体の測定効率が向上するフローセルチャンバを提供することにある。

## 〔課題を解決するための手段〕

上記目的を達成する本発明のフローセル装置は、

上記従来のフローセル装置では、最後の前処理手段からフローセルまでのサンプル流体の輸送はサンプル液の前後を輸送専用の液体で挟んでフローセルへ送液する。その際、チューブの中を通過する時間も必要になるが、特にサンプル液の前後で輸送専用の液と拡散を起こし、真に均一な濃度をもつサンプルがフローセルチャンバ中へ到達するまでには相当な時間を要するという問題点があった。

次に従来の生体細胞分析装置では、検体処理数の増加や検体量、試薬量の微量化という点では、もはや飛躍的な向上が得られるという問題点があった。

検体処理数の増加を図るために、各検体の処理をすこしずらしながら同時進行（オーバーラップ）させることで対応してきた。白血球の検体処理を例にとつて説明する。いまある検体が希釈専用槽で希釈処理が完了して次の溶血専用槽へ送液されたとする。その直後、希釈専用槽は一度、きれいな液で洗浄され、キャリアーオーバをよくしたのち

シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ輸送された第一の流路サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバと、前記シース流体を供給するシース流体供給手段と、前記サンプル流体を供給するサンプル流体供給手段とからなるフローセル装置において、前記サンプル供給手段は、サンプル流体を蓄積する蓄液手段と、該蓄液手段から吸引されたサンプル流体を前記フローセルチャンバに移動させるプローブと、該プローブを前記蓄液手段と前記フローセルチャンバとの間を移動させるプローブ駆動手段と、前記プローブにサンプル流体を吸引し、前記プローブからサンプル流体を吐出させる流体吸引吐出手段とを有している。

本発明の生体細胞分析装置は、シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ輸送された第一の流路サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第

一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバと、前記シース流体を供給するシース流体供給手段と、前記サンプル流体を供給するサンプル流体供給手段と、サンプル流体を蓄積する蓄積手段と、該蓄積手段から吸引されたサンプル流体を前記フローセルチャンバに移動させる第一のプロープと、複数の前記蓄積手段を有する反応テーブルと、複数の試薬が蓄積されている試薬ディスクと、該試薬ディスクから検体の入った待液手段に試薬を供給する第二のプロープと、前記第二の流路内に流れるサンプル流体に光を照射して検体からの散乱光または蛍光を計測する細胞計測手段とを備えている。

本発明のフローセルチャンバは、シース流体を供給する第一の入口と、該第一の入口と連通し下流方向へ輸送された第一の流路と、サンプル流体を供給する第二の入口と、該第二の入口と連通し前記第一の流路内に前記サンプル流体の排出口を有する第二の流路とを備えたフローセルチャンバ

は、このシース流体中へ放出され、いわゆるシースフローを形成する。流体吐出吸引手段で、吐出動作が行なわれている間はこのシースフローが形成されている。一定濃度のサンプル流体を、迅速にフローセルチャンバへ供給できるため、ひとつの検体が計測に必要な時間を短縮することができる。

また、本発明の生体細胞分析装置の検体用プロープは、検体液が在るところまで移動し、プロープ先端を液下へ渡し検体吸引吐出手段によって所定量検体は吸引される。その際、プロープは槽移動手段によって回送中の槽位置まで駆動され、吸引した検体をその位置に来た槽中へ吐出する。その後この槽は、試薬が添加される位置まで回送される。既に試薬用プロープは、検体用プロープと同様の動作で試薬を所定量吸引しており、試薬吐出位置まで回送してきた前記槽中の検体に試薬を加える。槽はこの位置から、前処理用の反応を行いながら次の位置まで回送される。次の位置ではフローセル装置のプロープがこの槽中のサンプル

において、前記第二の流路はサンプル流体の一部を排出する排出路を有するか、あるいは、前記第二の入口に弾性変形する流路を形成する流路部材を有している。

#### 〔作用〕

フローセルチャンバではサンプル流体はノズルから放出された後、輸送部においてシース流体で周囲を包まれても細く絞られながら毛管部へ送られる。例えばサンプル流体として細胞懸濁液を流す場合、この毛管部では細胞はひとつずつ分離された状態で高速に流れるようになる。

また、プロープがひとつの蓄積槽のサンプル流体中へ、その先端部を浸す。その後、流体吸引吐出手段によって、サンプル流体を所定量吸引する。プロープはフローセルチャンバのサンプル流体と供給する入口へ即座に移動し、前記入口とプロープ先端部吐出部が接続する。その後流体吸引吐出手段によりプロープ中のサンプル流体が吐出される。これより前にシース流体はフローセルチャンバ中へ供給され、第二の流路を経たサンプル流体

流体を所定量吸引する。このプロープによってサンプル流体はフローセルチャンバまで運ばれ、フローセルチャンバと接続する。毛管部では電気抵抗による細胞計測手段や、光照射による細胞計測手段によって、個々の細胞についての計測を行う。

また反応槽はサンプル吸引位置から検体吐出位置まで回送されるが途中で槽洗浄手段でもって洗浄される。

このようなディスクリット方式で構成される生体細胞前処理系は前後の検体で同時に同じ処理を進行させることができ、検体処理数を大幅に向上させることができる。

さらに、本発明の排出路を有するフローセルチャンバは、一つの計測が終了する度に短時間で残留したサンプル流体がすみやかに排出されるため、試薬の付着や検体のキャリーオーバーを防止できる。また、サンプル流体の入口部に弾性変形を形成する流路を有するフローセルチャンバはサンプル流体を供給するプロープとサンプル流体の入口部の接続が迅速に行われるため、単一の検体の測

定時間の短縮を図ることができる。

(実施例)

本発明の実施例を図面を用いて説明する。

第1図はサンプル供給装置の構成図、第2図はサンプル供給用プローブとフローセルチャンバの接続部に関する説明図である。

第1図において1はフローセルチャンバである。このフローセルチャンバ1には、シース液を供給する配管11および使用しなかつたサンプル流体を排出するための余サンプル排出配管15が接続されている。この排出管の延長上には、この流路の開閉を行う排出路開閉弁16が取り付けられている。サンプル流体を供給するサンプルプローブ2は、サンプルプローブ駆動装置4のアーム25の先端に鉛直下方に向かつて取り付けられており、前記駆動装置により上下旋回が可能である。このプローブ2の一方はチューブを介してシリンジタイプポンプ5につながれている。供給するサンプルはサンプル蓄液槽3に入っており、サンプルプローブ2によるサンプル吸引位置26まで回送し

てくる。すなわち、サンプル吸引位置26とフローセルチャンバ入口のあるサンプル吐出位置はプローブ先端の回転軌路上にある。さらにその延長線上にはプローブを洗浄するための洗浄槽24が設けられている。

次に第2図を用いて接続部の構成を説明する。サンプルプローブ2の先端にはゴム製の球体6がはめ込まれている。一方フローセルチャンバ1で、この球体が挿入される入口7はベルマウス状に加工されている。入口7はその最下部で流路8へつながっており、流路8はノズル9の中央を通つて縮流部12の中へ開放されている。この縮流部20の上流にはシース流体20の供給用配管11が設けられている。また縮流部の下流は毛管部13となっておりその端には排出口14がある。流路8の途中には余サンプル排出配管15が接続されている。図中17はサンプル流体、その境界には前記サンプル流体を押出すための作動流体18が接触している。22は毛管部におけるサンプル流体のシースフローである。

以上のような構成でなるフローセル装置は、以下で説明する動作を行う。

計測対象とするサンプル流体17は各検体ごとに各サンプル蓄液槽3に貯えられており、順次サンプル供給位置26へ回送される。位置26で一組回送を停止したサンプル蓄液槽3に対してサンプルプローブ2が駆動手段4によつて降下を始め、液中へその先端を没した後、一定量のサンプル流体17がシリンジタイプポンプ5によりプローブ2中へ吸引される。このプローブ2は上昇、旋回してフローセルチャンバ1の上まで移動し、ゆっくりと降下する。フローセルチャンバ1ではシース液20は供給され続けており、ひとつは毛管部13を通つて排出口14から流出しており、もう一方はノズル9から流路8を経て排出配管15から排出されている。開閉弁16は開いた状態である。この状態で、ひとつ前の検体の残留サンプル流体はこのシース流によつて完全に取り除かれている。ゆっくり降下してきたプローブ19はベルマウス状の入口7の表面をすべりながら、中央に

位置合わせを行い、最終的には球体6のある円筒とベルマウス内面が周上全て密着を行う。これは、プローブ駆動手段4による下方駆動時の押圧力を調整し、ゴム製の球体を歪ませて接触させることにより可能とする。密着する直前には、排出路開閉弁16は閉じており、シース流体20の液面は入口7の上部付近まで上昇してきている。したがつて球体6は、この液面下で密着を行うことになるため、流路8に気泡が混入することはない。密着後、シリンジタイプポンプ5は、一定速度でサンプル流体17を吐出し始める。このサンプル流体は流路8を通つてノズル9より縮流部12中へ放出され、毛管部13ではシースフロー22が形成される。一定量あるいは全量のサンプル流体17が押し出された後、プローブ2は上昇し、入口7と離脱する。同時に排出路開閉手段16は、開放状態となり、残留したサンプル流体17は排出配管15により完全に排出される。一方プローブは、洗浄槽24まで旋回して降下し、内側から、シリンジタイプポンプの吐出液による洗浄、外側

は洗浄槽内を循環する洗浄水により完全に洗い落とされる。

以上の動作を各検体ごとに繰り返すことにより以下の特徴が得られる。

各サンプル蓄液槽3には、各々異なる種類、異なる検体を入れておき検査することができる。例えば、リンパ球の処理サンプルと赤血球の処理サンプルというように全て異なる種類でも、自由にフローセルチャンバへ供給することができる。

また、ひとつの計測が終了する度に、短時間で残留したサンプル流体がすみやかに洗い流され、試薬の付着や検体のキャリーオーバーを防止できる。

プローブ先端の球体6と入口7は漏れなく密着しているので、シリンジタイプポンプで吐出した容量が、そのままシースフローとなつても毛管中を流れることになる。例えばサンプルとして一定倍率に希釈した血球を選べば、一定容量中の血球に関する情報が得られ、血球カウンタとしての機能が得られる。もちろん、同様にパーティクルカウンタとしても使用できる。

とができる。

また第4図はプローブ2の途中をシリコンチューブ28で連結した場合で、同様に入口7の中心線からずれた位置に降下してきたプローブ2は入口7の中心方向へチューブのところでたわんで追従する。

以上のような構成とすることで、プローブ駆動装置4の停止位置不良による位置ズレが補正され、迅速な接続が可能となり、全体の測定時間短縮を寄与する。

テーパ形状あるいはベルマウス形状をした入口の役割をプローブ側に持たせ、球状のシール手段と設けたプローブの役割をサンプル用入口の外殻を包む球状のシール手段に持たせる。このようにすることにより測定時間の短縮を図ることができる。

第5図は、サンプルプローブ2の先端部29をベルマウス状に広げたものである。また流路8の外壁30は円柱状によつており、その途中にはゴム製の球体31がはめ込まれている。接続は、ベ

さらに、流路8の長さを極力短かくとる。例えばその総容積を5 $\mu$ l以下になるぐらいまで短かくすると、プローブ2より吐出したサンプル流体17は、すみやかにノズルに到達し貯留部中へ放出される。この場合、サンプル流体17の前段で拡張はほとんど起きず、短時間に等濃度のサンプル流体をシースフローにして流すことができる。よつて供給時間を含めた測定時間を大幅に短縮できることによる。

第3図は、サンプル流体が通過する流路8の途中にシリコンチューブ27を入れて、流路8に弾力を持たれた本発明の実施例である。こうすることで、入口7の中心線からずれた位置に降下してきたプローブ2に対しても流路8が曲がつて入口7がプローブ2の降下位置に追従する。サンプル流体を受け入れる流路の途中に柔軟に弾性変形する流路材料を用いることにより、プローブ先端部と入口との位置ズレを流路材料のたわみでもつて吸収する。これによりプローブと入口の接続が迅速に行われ、単一検体の測定時間の短縮を図るこ

ルマウスの内面と、球体31の密着で行われる。

サンプル流体を供給する入口部の外円周にシール手段を設け、先端が円筒状になつていて入口部がその内に挿入されるようにすることで、接続的により確実なシールが可能となる。これによりサンプル流体の一定体積における情報が得られ、装置の多機能化を図ることができる。

第6図は、サンプルプローブ2の先端部が直線の広い円柱体となつている。流路8の外壁30は円柱状になつておりその途中に円方向の溝が設けられておりリング33が取り付けられている。接続は、プローブ先端の円柱32の内側に流路8が挿入されて、リング8でシールが完全に行われる。

以上のような構成とすることでプローブ2の保持力が強く、そのままフローセルチャンバ自身も駆動することができ、定期的なフローセルチャンバの交換をプローブ駆動手段でもつて自動で行わせることができる。

第7図においてサンプルプローブ2の先端は

90°曲げられている。曲げ部34からプローブ先端まではせいぜい数mでよい。またフローセルチャンバ1は、排出口が鉛直上方へ向けられており、シース流体は下から上へ流れるようになってい。また流路8は途中で90°曲げられており、フローセルチャンバ1の側面に入口7が水平方向に設けられている。

サンプル流体17を吸引したプローブ2は入口7の高さまで降下した後、水平方向に移動し、入口7と接触する。

またサンプルプローブ2'の場合はサンプル流体17を吸引した後、プローブ駆動手段によって矢印35で示す動きを行い、水平方向に進行して入口7と接触する。

以上のような構成ではフローセルチャンバ1入口7で混入した気泡や、シース液を供給する配管から混入する気泡を、下から上への流れに乗せてすみやかに排出させることができる。すなわち、測定時間の短縮が可能となる。

第8図において、サンプルプローブ先端にゴム

チューブ37が差し込まれている。そのゴムチューブ37の先端部38では外側にぐるりじゅう折り返されている。接続の際、ゴムチューブ37は折り返し部の曲部のいずれかの円周で入口7の内面に密着する。さらにプローブ2の押圧力を増すことで、ゴムチューブ37は矢印36で示すように少しづつめくれ上がる。密着部ではサンプル流体17中の試薬や、接続のくり返しによる劣化が生じるが、定期的に、上記のめくり上げ動作を行うことで、新鮮な接触面を自動的に供給することができる。すなわち、メンテナンス性の良いフローセル装置が得られる。

これは、プローブとテーパ状あるいはベルマウス状とした入口が接続する際、プローブ先端部延長に取り付けられたチューブは、その先端部が内側あるいは外側へまるめられているため、その曲がり部のある円周が、入口の内面とスムーズに接触する。また、プローブ駆動手段で以てプローブの押圧力を増すことで、チューブ先端部を測定ごとにあるいは定期的に内側あるいは外側へ押し

まるめてゆき常に新しい接触面を繰り出させることができる。すなわち、接続、離脱のくりかえしによる接触部分の劣化が抑えられるため、プローブ先端部の交換が少ない頻度ですむという効果がある。

第9図において、入口7の上面は薄いゴムの膜39でおおわれている。その膜39に先端を斜めにカントしたプローブ2を挿入し、入口7中へ貫通したところで、サンプル流体7を吐出する。

このような構成により、フローセルチャンバ1として頻りに交換するフローセルチャンバ1を用いた場合、接続部の構造が単純であることからコスト低減に寄与する。また、サンプル流体を供給する入口は膜で密閉されている。接続時に、プローブを膜の中に押入、突き抜かせせる。こうすることでシール性が向上し、液漏れを起こさないため、一定容量サンプル流体の情報を得ることができる。よって、フローセル装置の多機能化を図ることができる。

第10図において、フローセルチャンバ1には

シース流体供給用の入口42が設けられている。この入口42と給流部12の上流は流路43でつながれている。シース流体供給用のプローブ40は根本でサンプルプローブ2に沿っており、同じプローブ駆動装置で駆動する。プローブ40はプローブ2と同時にそれぞれ入口7および入口42へ接続するようにセッティングされている。接続時にはシース流体20が先に供給され、少ししてサンプル流体17が供給される。

こうすると、サンプル流体17の種類に合わせて最適なシース流体20を供給することができ、フローセル装置の多機能化を図ることができる。

また排液を吸引するためのプローブと入口を設けると、フローセルチャンバへの液供給、排出がチューブなしで行うことができる。つまり配管がないためにフローセルチャンバの交換が容易になり、メンテナンス性が向上する。

この実施例ではサンプル流体のみならず、他の流体もフローセルチャンバへ同時に供給できる。例えばサンプルごとに異なる種類のシース流体を



供給することが可能となる。つまり装置の多機能化を図ることができる。また、他の例として排液に関して接続部を設けることにより、フローセルチャンバへのチューブ接続を全くなくすることができ、こうすることで、フローセルチャンバの容易な交換を可能にし、メンテナンス性を向上させることができる。

第11図において、流路8の途中の内側に膜が設けられており、そこへプローブの外径より少し小さいリング45がハメ込まれている。

サンプルプローブ2は、プローブ駆動装置4によつて入口7から流路8を通つてフローセル装置1の縮流部12まで挿入される。流路8はプローブ2と流路8の間をリング45でシールされており、フローセルチャンバ1の中のシース流体20は、ここより漏れ出ることはない。挿入された状態で、サンプル流体17を吐出すると、プローブ先端がノズル9の役割をはたし、毛管部13ではシースフロー22が形成する。所定量、吐出するとプローブ2はフローセルチャンバ1から抜

き取られる。

この際、プローブ2中のサンプル流体17は、いかなる外部流路を経ることなく、フローセルチャンバ1中の縮流部12へ放出されるわけであるから、非常にすみやかに一定濃度のシースフロー22を作ることができ、測定時間を著しく短縮させることができる。またサンプル流体17が接触する部分がフローセルチャンバ1内になくなるため各検体ごとの洗浄が不要になり、時間短縮に寄与するとともに検体のキャリオーバーや試薬による汚れを全く取り除くことができる。

第12図において、排液口14は配管50を介して吸引ポンプ49へつながれている。

サンプルプローブ2は、サンプル流体17を吸引した後、矢印46に示すようにフローセルチャンバ1の入口7の上方まで移動し、所定量のサンプル流体17を吐出する。そのすぐ後、矢印47に示すように洗浄槽24へ移動する。フローセルチャンバ1では、吸引ポンプ49によりシース流体20の吸入を行う。そのため縮流部12では検

体となつており、さきの入口7に溜まつたサンプル流体48は少しずつ流路8を通つてノズル9出口から放出する。

こうすることでプローブ2は測定中も他の動作を行うことができる。この場合、プローブの洗浄と次の検体の吸引を、調定的に同時に行うことができ、ひとつの検体に対する測定時間を大幅に短縮できる。

第13図は、フローセル装置を応用した生体細胞分析装置の上面方向から見た構成図である。フローセル装置は上述した実施例と同じである。

フローセルチャンバ1の毛管部をはさんで手前にレーザ光集光レンズ52と先に蛍光・散乱光デテクタレンズ53が設置されている。レーザ光源51は集光レンズ52のさらに手前に、光デテクタ54はデテクタレンズ53のさらに先に設置されている。信号処理部55はデテクタ54と信号線でつながれている。フローセルチャンバ1にシース液20を供給するために配管15の端に供給ポンプ56がつながれている。またフローセルチ

ャンバ1からの排液はチューブ23を介して排液ボトル57とつながれている。余サンプル排液も排出配管15を経て排液ボトル57へつながれている。サンプル蓄液槽3は反応テーブル73の円周にそつて等間隔に設けられている。サンプル供給位置26に対して、時計回り方向ひとつ前の蓄液槽3-bのサンプル流体を攪拌できるように攪拌装置が設けられている。攪拌装置は攪拌アーム58、その回転、上下を行う駆動装置59、アーム先端の攪拌棒の洗浄を行う洗浄槽60から成っている。次の蓄液槽3-cの位置では試薬が添加されるが、それを行うための試薬供給装置が設けられている。本装置は試薬アーム61、試薬プローブ、試薬プローブ駆動装置62、シリンジタイプポンプ63、およびプローブ洗浄用の洗浄槽65から成り、フローセル装置のサンプル流体を吸引吐出する系と同様の配管で設けられている。蓄液槽3-c、洗浄槽65は試薬プローブの先端が作る円弧上に配置されており、さらにその延長上には、試薬ボトル64が設置されている。試薬

ボトル64は試薬ディスク66の円周上に配置されており、複数種の試薬を試薬ディスクの回転によつて供給できるようになっている。同様に蓄液槽3-dの位置では検体を蓄液槽へ供給する検体供給装置が設けられている。検体供給装置は検体アーム67、検体ブローブ、検体ブローブ駆動装置69、シリンジタイプポンプ70、ブローブ洗浄用の洗浄槽68からなる。蓄液槽3-d、洗浄槽68は検体ブローブの先端が作る円弧上に配置されており、その延長には検体カップ71が設けられている。検体カップ71は検体用ディスク72の円周上に配置されており、多数の検体を検体ディスクの回転により供給できるようになっている。また蓄液槽3-e、3-f、3-g、3-fを洗浄するための洗浄装置74が反応テーブル73の円周上に沿つて設けられている。

以上の構成で、以下のように動作する。

検体用ブローブは検体用ブローブ駆動装置69によつて検体カップ71のところまで移動・降下して所定量の検体を吸引する。その後、再び反応

テーブル73の蓄液槽3-dまで戻り、所定量の検体を吐出して、洗浄槽68まで移動して検体を完全に洗い落とす。一方反応テーブル73は回転し、蓄液槽3-dは、次の位置3-eまで来る。そこで、検体用ブローブと同様の動作で試薬を吸引した試薬ブローブから所定量の試薬が添加される。反応テーブル73はさらに回転して、蓄液槽3-dは3-bの位置まで移動する。この位置では、攪拌装置によつて攪拌され、試薬と検体の反応を早める。その後、蓄液槽3-dは3-eまで回転して、フローセル装置のブローブによつてフローセルチャンバ1へ所定量のサンプルが供給される。以上の動作が、新しい検体ごとに順次くり返される。反応テーブル73の回転に伴い、蓄液槽は洗浄装置74のところへ移動して、余分のサンプル流体に完全に洗い取られる。

フローセルチャンバ1に供給されたサンプル流体は毛管部でシースフローを形成し、レーザ光源75の照射を受けて、散乱光・蛍光76を発生する。これをデテクタ54でとらえ、サンプル流体

中の個々の生体細胞について情報を得る。

本実施例では、検体採取から、反応、フローセルチャンバに至るまで、チューブによるサンプル搬送を行っていない。したがつて、従来、途中のチューブで発生していた検体のキャリーオーバーや試薬による汚れが全くない。またチューブを満たす余分な検体やサンプル流体がないため、従来に比べて検体・試薬の絶対量を相当少なくできる。さらに反応のための蓄液槽を多数使用しており、次々の検体に対して同時に同じ反応処理を行うことができる。これは新しい処理検体数の向上をもたらす。

#### 〔発明の効果〕

本発明によれば、フローセルチャンバへ短時間で一定のサンプル液を供給できるため、検体一つあたりの計測に必要な時間を短縮することができる。

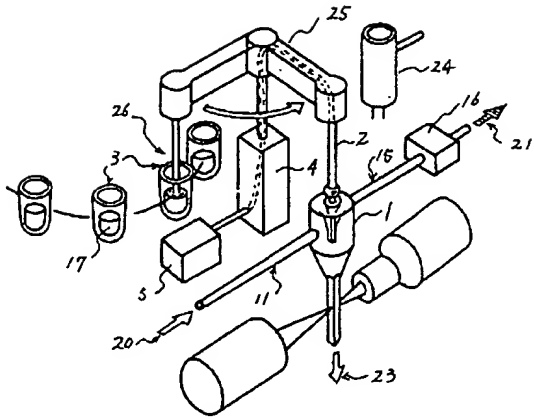
#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明のフローセル装置の構成図、第2図、第3図、第4図、第5図、第6図、第7図、

第8図、第9図、第10図、第11図、第12図はそれぞれ本発明のフローセル装置におけるフローセルチャンバを示した実施例を表す図、第13図は本発明の生体細胞分析装置の構成図である。  
1…フローセルチャンバ、2…サンプルブローブ、3…サンプル流体蓄液槽、5…シリンジタイプポンプ、6…ゴム製の球体、7…入口、8…流路、9…ノズル、10…船渡部、13…毛管部、17…サンプル流体、22…シースフロー。

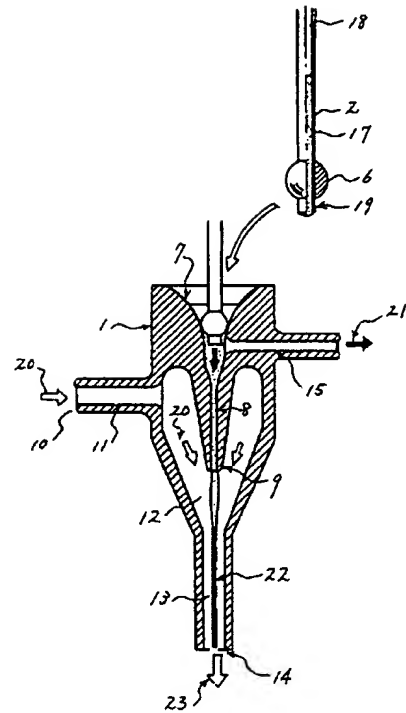
代理人 弁理士 小川勝男

第 1 図

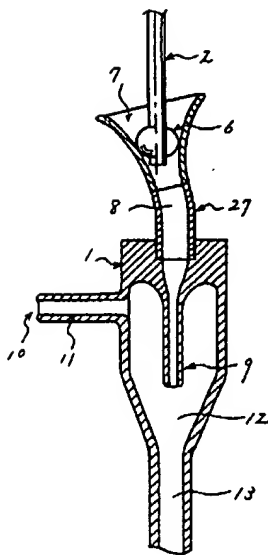


- 1 フローセルチャンバ  
2 フロープ  
3 テンポラル液体蓄液槽  
5 ポンプ

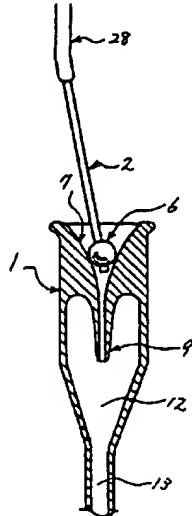
第 2 図



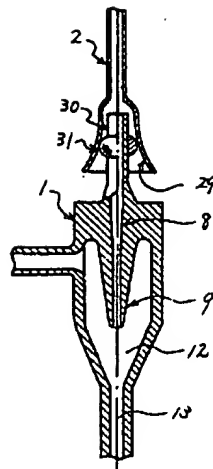
第 3 図



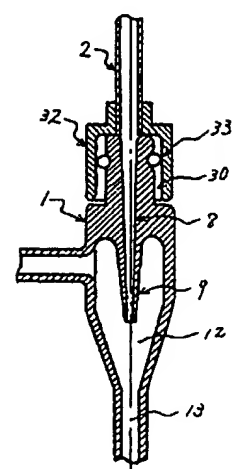
第 4 図



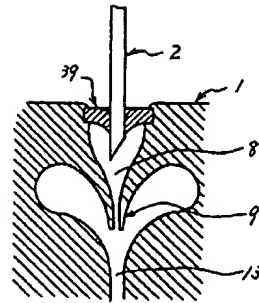
第 5 図



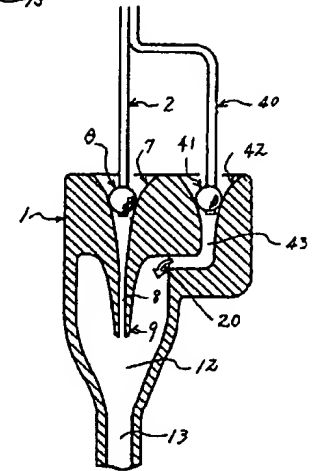
第 6 図



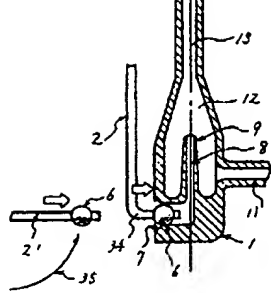
第 9 図



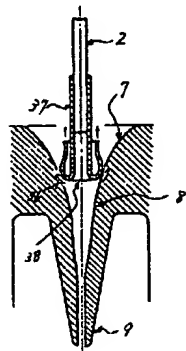
第 10 図



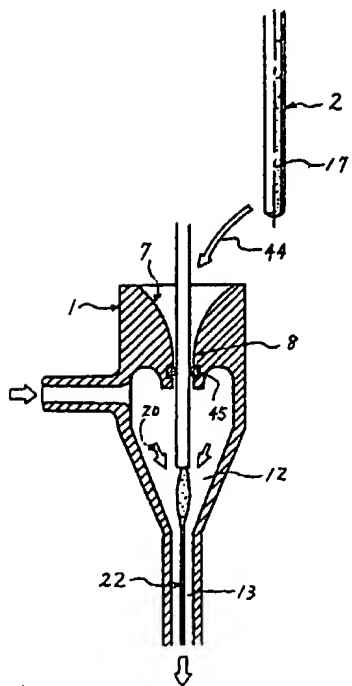
第 7 図



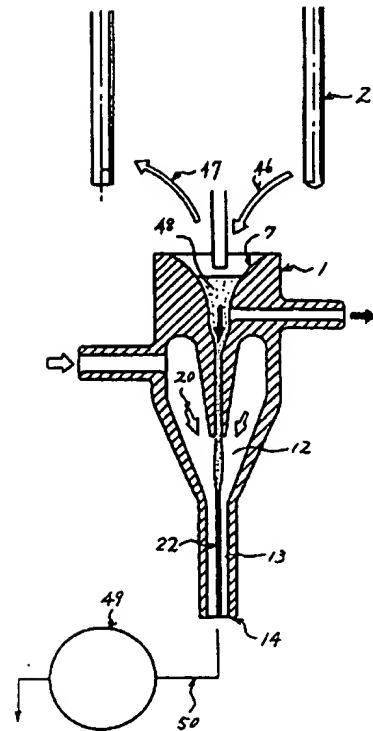
第 8 図



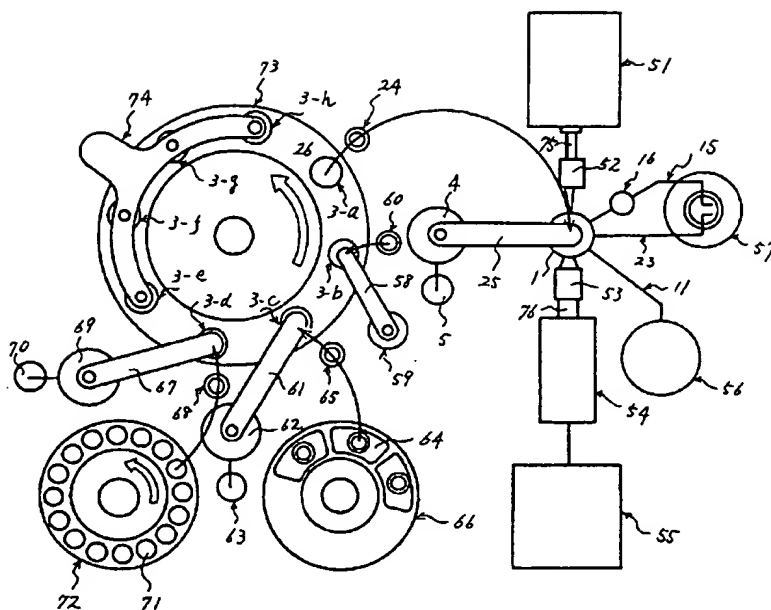
第 11 図



第 12 図



第 13 図



第 1 頁の続き

|      |    |    |               |                |
|------|----|----|---------------|----------------|
| ⑦発明者 | 堀内 | 秀之 | 茨城県勝田市市毛882番地 | 株式会社日立製作所那珂工場内 |
| ⑧発明者 | 桜庭 | 伸一 | 茨城県勝田市市毛882番地 | 株式会社日立製作所那珂工場内 |
| ⑨発明者 | 保田 | 香織 | 茨城県勝田市市毛882番地 | 株式会社日立製作所那珂工場内 |